

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>5</sup> :</b> <b>A61K 37/54, 37/62, 7/48 // (A61K 37/54, 31:19, 31:195)</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:</b> <b>WO 94/19005</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 1. September 1994 (01.09.94)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/DE94/00208 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 22. Februar 1994 (22.02.94)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> P 43 05 460.9      23. Februar 1993 (23.02.93)      DE  <b>(71)(72) Anmelder und Erfinder:</b> SCHELLER, Albert [DE/DE]; Am Höhenpark 12, D-83075 Bad Feilnbach (DE).  <b>(74) Anwalt:</b> BLUMBACH, WESER, BERGEN, KRAMER, ZWIRNER, HOFFMANN, HERDEN, KOEPE; Radeckestrasse 43, D-81245 München (DE).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AU, BR, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, RU, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
<b>(54) Title:</b> ENZYME-CONTAINING PHARMACEUTICAL OR COSMETIC COMPOSITION, PROCESS FOR PREPARING THE SAME AND ITS USE  <b>(54) Bezeichnung:</b> PHARMAZEUTISCHE ODER KOSMETISCHE, ENZYME UMFASSENDE ZUBEREITUNG, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG  <b>(57) Abstract</b> <p>Pharmaceutical or cosmetic compositions contain one or several enzymes from the group of the proteinases, lysozymes, elastases, alpha-lipases and alpha-amylase, as well as if required pharmaceutically or cosmetically admissible excipients and additives. Also disclosed is a process for preparing such a pharmaceutical or cosmetic composition and its use.</p> <b>(57) Zusammenfassung</b> <p>Die Erfindung betrifft pharmazeutische oder kosmetische Zubereitungen, die ein oder mehrere Enzyme aus der Gruppe Proteinasen, Lysozyme, Elastasen, alpha-Lipasen und alpha-Amylase sowie gegebenenfalls pharmazeutische oder kosmetische annehmbare Träger und Hilfsstoffe umfaßt. Die Erfindung betrifft außerdem ein Verfahren zur Herstellung einer derartigen pharmazeutischen oder kosmetischen Zubereitung und deren Verwendung.</p>		

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Pharmazeutische oder kosmetische, Enzyme umfassende Zubereitung, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung

Die Erfindung betrifft pharmazeutische oder kosmetische, Enzyme umfassende Zubereitungen, insbesondere pharmazeutische oder kosmetische Zubereitungen mit Enzymen, die in der Lage sind, den enzymatischen Abbau des Talgs in der Haut bei in der Haut bestehenden pH-Werten zu verhindern. Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung derartiger pharmazeutischer oder kosmetischer Zubereitungen. In einem weiteren Aspekt betrifft die Erfindung die Verwendung derartiger pharmazeutischer Zubereitungen, beispielsweise bei der Behandlung von und der Vorbeugung gegen Acne vulgaris. Außerdem betrifft die Erfindung die Verwendung derartiger kosmetischer Zubereitungen bei der gegebenenfalls vorbeugenden Pflege der Haut.

Acne vulgaris ist eine in ihren Ursachen immer noch nicht bis ins letzte geklärte Erkrankung der Talgdrüsen-reichen Hautbezirke (vornehmlich Gesicht, Nacken, Brust und Rücken), die vornehmlich in der Pubertät erstmalig auftritt und meist erst in der Mitte des dritten Lebensjahrzehnts zurückgeht.

In der medizinischen Forschung wurde für Acne vulgaris eine Vielzahl von Einflußfaktoren nachgewiesen, die aus Figur 1 ersichtlich sind. So kann durch exogene Einflußfaktoren (Ruß, Staub, Hormone bzw. Arzneimittel) eine Hyperkeratose, d.h. eine Verdickung der Hornschicht der Haut, beispielsweise durch vermehrte Bildung von Hornzellen auftreten. Andererseits kann - ebenfalls durch exogene Einflußfaktoren verursacht - die Haut zu einer erhöhten Talgproduktion angeregt werden. Diese ist häufig durch einen Überschuß androgener Hormone, beispielsweise während der Pubertät, verursacht. Hyperkeratose wie erhöhte Talgproduktion im Inneren der Haut führen - mitunter auch synergistisch - zur Bildung sogenannter Talgpfropfe (Comedonen, auch "Mitesser" genannt). In der Haut bzw. auf der Haut vorhandene Mikroorganismen und von ihnen produzierte Enzym-Systeme (Esterasen, Lipasen) bauen die Triglyceride des Talgpfropfes in Glycerin und freie Fettsäuren ab. Diese führen zu einer starken Verschiebung des natürlichen Haut-pH-Wertes in den stark sauren Bereich, mitunter bis zum pH-Wert von 1. Derartige Mikroorganismen sind beispielsweise Corynebacterium acnes und Staphylococcus albus sowie lipophile Hefen der Gattung Pityrosporum. Die Bildung freier Fettsäuren führt zu sogenannten "sterilen Entzündungen".

Eine vergleichbare "Reaktionsfolge" läuft auch häufig bei Verstopfung der Talgdrüsen-  
ausgänge durch äußere Einflußfaktoren wie Staub und Ruß, aber auch kosmetische Präparate  
ab.

Wie sich aus Figur 2 ergibt, wurde die herkömmliche Akne-Therapie im wesentlichen über  
drei Wege (1), (2) und (3) geleitet. Die meisten Akne-Therapeutika greifen im Bereich einer  
Inhibierung der erhöhten Talgproduktion und/oder eine Beseitigung der Hyperkeratose ein.  
Zur Inhibierung der erhöhten Talgproduktion wurden regelmäßig Schwefel, Resorcin,  
Hormone, Alkohole bzw. Vitamin A-Säure enthaltende Präparate verabreicht. Gegen  
Hyperkeratose wurden Schwefel, Resorcin, Salicylsäure, Vitamin A-Säure bzw. Thioxolon  
enthaltende Präparate verabreicht.

Alle Präparate sind mit zum Teil erheblichen Nebenwirkungen verbunden. So führt die  
Behandlung mit Schwefel häufig dazu, daß sich in noch stärkerem Umfang Comedonen  
(Mitesser) bilden. Darüber hinaus kann Schwefel - in höheren Dosen verabreicht - durch  
Resorption auch toxische Schäden hervorrufen.

Vitamin A-Säure enthaltende Präparate üben - abhängig von Dosis, Hautregion und  
individuellen Faktoren - ebenfalls toxische Nebenwirkungen aus. Darüber hinaus können auf  
der Haut Rötung, Schuppung und Brennen auftreten. Vitamin A-Säure ist auch mit einer  
Vielzahl anderer Mittel bzw. Medikamente unverträglich. Außerdem wird die Empfindlich-  
keit der Haut gegen Sonnenlicht gesteigert.

Auch die Behandlung mit Hormonen - im vorliegenden Fall überwiegend östrogene Hormone  
- zur Therapie von Acne vulgaris führt zu Nebenwirkungen, die in erster Linie in der  
unerwünschten Einwirkung der Östrogen-Hormone auf den Gesamt-Hormonhaushalt liegen.  
Auch die Hormonbehandlung führte zu weitergehenden Nebenwirkungen.

Die äußerliche Behandlung der Haut mit Antibiotika sowie lokalen Desinfektionsmitteln führt  
in erster Linie zu einer Beseitigung bzw. Inhibierung der Aktivität der Mikroorganismen auf  
der Haut bzw. in der Haut, die den Abbau der Triglyceride zu freien Fettsäuren und  
Glycerin induzieren. Nachteil der - bei der Acne vulgaris-Behandlung erforderlichen -

häufigen Behandlung der Haut mit Desinfektionsmitteln ist jedoch, daß die natürliche Besiedlung der Haut mit Mikroorganismen unselektiv zerstört und damit eine wichtige Schutzfunktion der Mikroorganismen für den Schutz vor Erkrankungen der Haut preisgegeben wird.

Es war daher eine Aufgabe der Erfindung, eine pharmazeutische Zubereitung zur Verfügung zu stellen, die zur Behandlung von Acne vulgaris oder sogar zur Vorbeugung gegen Acne vulgaris geeignet ist, ohne daß die oben genannten Nebenwirkungen auftreten. Insbesondere sollte verhindert werden, daß der pharmakologische Wirkungsmechanismus in der Beeinflussung nur eines der vielen für die Auslösung von Acne vulgaris entscheidenden Faktoren besteht.

Eine weitere Aufgabe der Erfindung war, eine pharmazeutische Zubereitung zur Verfügung zu stellen, die der Schwere des Krankheitsbildes "Acne vulgaris" angepaßt werden kann und gleichzeitig mehrere die Krankheit auslösende Faktoren angreift.

Eine weitere Aufgabe der Erfindung war, eine pharmazeutische Zubereitung bereitzustellen, die die Ursachen von Acne vulgaris auf möglichst breiter Ebene bekämpft, ohne an den beteiligten Hautpartien oder im Gesamtorganismus zu Nebenwirkungen zu führen.

Eine weitere Aufgabe der Erfindung war, eine kosmetische Zubereitung zur Verfügung zu stellen, die hautfreundlich und hautpflegend aufgebaut ist und nicht zu Reaktionen der Haut führt, die in einem Reaktionsmechanismus zur Entstehung von Acne münden.

Eine weitere Aufgabe der Erfindung war, ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen oder kosmetischen Zubereitung bereitzustellen, bei dem die beteiligten Komponenten entweder im industriellen Maßstab für die Applikation fertig vorbereitet oder für die Vorbereitung durch den Anwender bereitgestellt werden können.

Überraschend wurde gefunden, daß eine pharmazeutische oder kosmetische Zubereitung gemäß der Erfindung sowohl zur nahezu nebenwirkungslosen Behandlung von Acne vulgaris als auch zur Vorbeugung gegen Acne vulgaris ohne Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen geeignet ist.

Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische oder kosmetische Zubereitung, die ein oder mehrere im pH-Wert-Bereich zwischen 4,0 und 8,5 wirkende(s) Enzym(e) aus der Gruppe Proteinasen, Lysozyme, Elastasen,  $\alpha$ -Lipasen und  $\alpha$ -Amylase sowie gegebenenfalls pharmazeutisch annehmbare Träger und Hilfsstoffe umfaßt.

Die Erfindung betrifft in einem weiteren Aspekt ein Verfahren zur Herstellung einer derartigen pharmazeutischen oder kosmetischen Zubereitung, worin man gegebenenfalls in einer Mehrzahl von Behältnissen bereitgestellte(s) Enzym(e) und gegebenenfalls pharmazeutisch oder kosmetisch annehmbare Zusatzstoffe, Träger und/oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls ein für die gewünschte Applikationsform geeignetes pharmazeutisch oder kosmetisch annehmbares Lösemittel miteinander innig unter Bereitstellung der anwendungsfertigen Zubereitung vermischt.

Die Erfindung betrifft in einem weiteren Aspekt auch die Verwendung einer derartigen pharmazeutischen Zubereitung zur Behandlung von und/oder zur Vorbeugung gegen Acne vulgaris.

Die Erfindung betrifft in einem weiteren Aspekt auch die Verwendung einer kosmetischen Zubereitung zur Pflege und Reinigung der Haut und/oder dekorativen Auftragung auf die Haut.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische oder kosmetische Zubereitung umfaßt ein oder mehrere im pH-Wert-Bereich zwischen 4,0 und 8,5 wirkende(s) Enzym(e) aus der Gruppe Proteinasen, Lysozyme, Elastasen,  $\alpha$ -Lipasen und  $\alpha$ -Amylase sowie gegebenenfalls pharmazeutisch oder kosmetisch annehmbare Träger und Hilfsstoffe. Der angegebene pH-Wert-Bereich für das Wirkungsspektrum des/der erfindungsgemäß in der pharmazeutischen oder kosmetischen Zubereitung verwendete(n) Enzym(e) umfaßt den natürlichen und den bei

Vorhandensein von Acne vulgaris gegebenenfalls veränderten pH-Wert-Bereich der beteiligten Hautpartien. In einer bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen pharmazeutischen oder kosmetischen Zubereitung ist das Enzym bzw. sind die Enzyme, die der Enzym-Unterklasse "Proteinasen" zugehörig sind, gewählt unter Trypsin, Chymotrypsin, Bromelain, Papain und Ficin. Besonders bevorzugt sind die Proteinasen Bromelain und Papain.

Das Enzym bzw. die Enzyme aus der Klasse der Proteinasen kann bzw. können allein verwendet werden, um gegen Acne vulgaris wirksame pharmazeutische oder kosmetische Zubereitungen gemäß der Erfindung bereitzustellen. Es ist jedoch auch möglich, mehrere Proteinasen der genannten Gruppe miteinander oder auch zusammen mit anderen Enzymen zu verwenden.

In einer weiteren, ebenfalls bevorzugten Ausführungsform umfaßt die pharmazeutische oder kosmetische Zubereitung gemäß der Erfindung als Lysozyme, also die Zellwände von Mikroorganismen auflösende Enzyme, Muramidase, die im engeren Sinne unter dem Namen "Lysozym" bekannt ist (EC 3.2.1.17). Auch diese kann allein oder zusammen mit anderen Enzymen verwendet werden. Bevorzugt ist eine Verwendung zusammen mit Proteinasen, wie beispielsweise mit Trypsin, Chymotrypsin, Bromelain, Papain und Ficin. Besonders bevorzugt ist eine pharmazeutische oder kosmetische Zubereitung, die eine Enzymkombination aus Bromelain, Papain und Lysozym umfaßt.

In einer weiteren, ebenfalls bevorzugten Ausführungsform umfaßt die pharmazeutische oder kosmetische Zubereitung als enzymatisch wirksamen Bestandteil Pankreatin. Pankreatin enthält üblicherweise ein Gemisch aus sämtlichen Verdauungsenzymen des Pankreas, vornehmlich Proteinasen wie Trypsin und Chymotrypsin, Elastasen, Lipasen,  $\alpha$ -Amylase und gegebenenfalls auch Ribonuclease. Pankreatin kann in der pharmazeutischen oder kosmetischen Zubereitung gemäß der Erfindung entweder allein oder zusammen mit anderen Enzymen verwendet werden. Besonders bevorzugt sind pharmazeutische oder kosmetische Zubereitungen, die neben Pankreatin auch eines oder mehrere der Enzyme Bromelain, Papain und Lysozym umfassen.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform umfaßt die pharmazeutische oder kosmetische Zubereitung gemäß der Erfindung zusätzlich zu den genannten Enzymen einen Komplexbildner. Komplexbildner sind von Vorteil, da sie Metallionen, insbesondere Calciumionen, in Form von sogenannten Chelaten komplexieren, die damit für den bakteriellen Stoffwechsel nicht mehr zur Verfügung stehen. Grundsätzlich sind alle pharmazeutisch annehmbaren Komplexbildner für die erfindungsgemäßen Zwecke geeignet. Besonders bevorzugt sind pharmazeutische oder kosmetische Zubereitungen, in denen als Komplexbildner Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) und ihre komplexbildend wirksamen Salze, Citronensäure und ihre komplexbildend wirksamen Salze, Ascorbinsäure und ihre komplexbildend wirksamen Salze, Nitrilotriessigsäure (NTA) und ihre komplexbildend wirksamen Salze und möglicherweise Kombinationen mehrerer derartiger Verbindungen enthalten sind. Als Salze sind vornehmlich in der natürlichen Anwendungsumgebung lösliche Salze, insbesondere Alkalimetallsalze, ganz besonders bevorzugt Natriumsalze, zu nennen.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform können die pharmazeutischen oder kosmetischen Zubereitungen gemäß der Erfindung zusätzlich auch einen oder mehrere pharmazeutisch oder kosmetisch annehmbare Zusatzstoffe umfassen. Diese dienen besonderen Anwendungszwecken, Zwecken der Bereitstellung bestimmter Formulierungen oder auch ästhetischen Zwecken.

Pharmazeutisch oder kosmetisch annehmbare Zusatzstoffe können beispielsweise Puffer zur Einstellung bzw. Abpufferung eines bestimmten pH-Wertes der pharmazeutischen oder kosmetischen Zubereitung sein. Als solche sind beispielsweise sogenannter "Tris-Puffer" (Tris(hydroxymethyl-)aminomethan) zu nennen. Es sind jedoch genauso gut andere pharmazeutisch oder kosmetisch annehmbare Puffersubstanzen verwendbar.

Für bestimmte Anwendungszwecke können auch Emulgatoren, Stabilisatoren und Konservierungsmittel zugegen sein. Derartige Substanzen sind als solche aus dem Stand der Technik bekannt. Selbstverständlich können nur solche Zusatzstoffe verwendet werden, die mit den anderen Komponenten der erfindungsgemäßen pharmazeutischen oder kosmetischen Zubereitung sowie mit der Haut verträglich sind.



Darüber hinaus kann in einer weiteren bevorzugten Ausführungsform die pharmazeutische oder kosmetische Zubereitung auch auf die Verabreichungsform abgestimmte Träger und Hilfsstoffe umfassen. Dies können beispielsweise Duft- und Aromastoffe sein, die den anwendungsfertigen pharmazeutischen oder kosmetischen Zubereitungen einen für den Anwender angenehmen Duft verleihen. Selbstverständlich können auch auf die gewünschte Verwendungs- bzw. Verabreichungsform abgestimmte Gelbildner, Salben, Grundlagen, Puderträger, Spray- bzw. Aerosol-Träger oder flüssige Löse- bzw. Trägermittel für Lösungen und Lotionen zugegen sein. Genauso ist es möglich, daß kosmetische Zubereitungen für kosmetische Zwecke geeignete Hilfsstoffe umfassen, beispielsweise Feuchtespender, die hautpflegende oder reinigende Substanzen oder für dekorative kosmetische Zwecke bestimmte oder geeignete Hilfsstoffe; z.B. Farbpigmente. Für alle genannten Substanzen gilt, daß sie nicht nur mit den anderen Komponenten - auch auf lange Sicht - verträglich sein müssen, sondern auch auf die gewünschte Anwendungsform abgestimmt sein müssen, insbesondere hautverträglich sein müssen. Darüber hinaus kann eine pharmazeutische oder kosmetische Zubereitung gemäß der vorliegenden Erfindung in einer weiteren bevorzugten Ausführungsform auch allgemein für derartige Zubereitungen übliche weitere Stoffe enthalten, wie sie der mit der Compoundierung, anwendungsfertigen Herrichtung und Anwendung vertraute Fachmann aus dem Stand der Technik kennt. Auch für diese Zusatzstoffe gilt, daß sie mit den anderen Komponenten, insbesondere mit den im pH-Bereich zwischen 4,0 und 8,5 wirkenden Enzymen, verträglich sein müssen und darüber hinaus keine Unverträglichkeit mit dem Anwendungsgebiet der pharmazeutischen oder kosmetischen Zubereitung aufweisen dürfen, also insbesondere keine Unverträglichkeit mit der menschlichen Haut.

Erfindungsgemäße pharmazeutische oder kosmetische Zubereitungen enthalten in einer weiteren bevorzugten Ausführungsform eine Menge eines oder mehrerer Enzyme im Bereich von 0,1 bis 33,3 Gew.-%, eine Menge eines oder mehrerer Komplexbildner - sofern vorhanden - im Bereich von 0 bis 4 Gew.-% und zum Rest pharmazeutisch oder kosmetisch annehmbare Zusatzstoffe, Träger und/oder Hilfsstoffe, insbesondere solche Zusatzstoffe, Träger und/oder Hilfsstoffe, wie sie oben im einzelnen angegeben wurden. Kosmetische Zubereitungen enthalten regelmäßig geringere Mengen der genannten Enzyme und Komplexbildner als pharmazeutische Zubereitungen.

Pharmazeutische oder kosmetische Zubereitungen gemäß der Erfindung werden mit den oben angegebenen Komponenten vorzugsweise in Form einer Creme, einer Emulsion, einer Salbe, eines Gels, einer Lösung, einer Lotion, eines Puders, eines Sprays oder eines Aerosols bereitgestellt. Alle genannten Zubereitungsformen stellen äußerlich anwendbare Zubereitungsformen dar. Dies hat den Vorteil, daß sie gezielt auf die Stelle aufgebracht werden können, die von Acne vulgaris befallen ist. Besonders für kosmetische Zubereitungen gemäß der Erfindung sind Cremes, Emulsionen, Salben, Gele, Lösungen, Lotionen und Puder bevorzugte Zubereitungsformen.

Ohne an eine konkrete Theorie gebunden zu sein, geht man davon aus, daß die erfindungsgemäß in den pharmazeutischen Zubereitungen vorhandenen Wirkstoffe gezielt die Acne vulgaris auslösenden Faktoren gemäß Weg (2) und (3) in Figur 2 angreifen. So lockern Papain und Bromelain die dicke, überflüssige Hornhaut auf und lösen sie (Keratolyse). Sie schwächen darüber hinaus die Wirkung der Talg lösenden Enzymgruppen der Esterasen und Lipasen ab und wirken lytisch auf die Proteine von Pilzen und Bakterien, bis deren Zellwand angedaut oder zerstört ist (bakterizide bzw. bakteriostatische Wirkung). Die angedauten Proteinbruchstücke wirken darüber hinaus - wie überraschend gefunden wurde - emulgierend und unterstützen damit die Reinigungs- und Heilwirkung der erfindungsgemäßen Zubereitungen.

Lysozym ist eine beim Menschen physiologisch vorkommende Muramidase, die bakterio-statisch und bakterizid wirkt. Lysozym findet sich in der Tränenflüssigkeit, der Nasen- und Darmschleimhaut sowie in Bakteriophagen und polymorphkernigen Leukozyten. Pharmakologisch wird Lysozym auch in Halstabletten oder Augentropfen bzw. -salben verwendet. Es zerstört das Zellwand-Material (Murein) der auf der Haut sowie in den Ausführungsgängen der Talg- und Schweißdrüsen angesiedelten Bakterien.

Die Komplexbildner wie beispielsweise EDTA wirken auch als pH-Puffer. Zusätzlich aktivieren und verstärken sie die Wirkung der Enzyme und verhindern das Wachstum von Pilzen und Bakterien bzw. verstärken deren Lyse, weil sie die für das Wachstum der Bakterien benötigten Calciumionen, Natriumionen und Aluminiumionen in Form von Komplexen binden.

Es versteht sich, daß die pharmazeutischen oder kosmetischen Zubereitungen gemäß der Erfindung dann, wenn sie nicht in fester Form (beispielsweise als Puder) vorliegen, auf im wesentlichen wässriger Basis formuliert sind. Folglich sind bei Zubereitungsformen wie Cremes, Emulsionen, Salben, Gelen, Lösungen, Lotionen, Sprays oder Aerosolen wäßrige Zubereitungen bevorzugt. Selbstverständlich ist es auch möglich, andere, mit den Enzymen verträgliche Lösungsmittel zu verwenden, sofern sie hautverträglich sind. Als Beispiele sind Mischung von Wasser mit physiologisch annehmbaren Alkoholen oder auch Alkohole allein zu nennen.

Erfindungsgemäß werden die pharmazeutischen oder kosmetischen Zubereitungen dadurch hergestellt, daß man das Enzym bzw. die Enzyme und gegebenenfalls pharmazeutisch oder kosmetisch annehmbare Zusatzstoffe, Träger und/oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls ein für die gewünschte Applikationsform geeignetes pharmazeutisch annehmbares Lösemittel innig miteinander mischt. Dabei wird regelmäßig eine für die Anwendung fertige Zubereitung bereitgestellt.

In einer bevorzugten Ausführungsform kann das erfindungsgemäße Verfahren darin bestehen, daß man die für die jeweilige pharmazeutische Zubereitung gewünschten Komponenten im industriellen Maßstab miteinander vermischt und die anwendungsfertige Mischung in für die Verabreichung bzw. Entnahme zur Verabreichung durch den Anwender geeignete Abgabebehältnisse einfüllt. Dies können beispielsweise Flaschen, Tuben, Sprühdosen, Stäuber usw. sein. Die im Einzelfall verwendeten Abgabebehältnisse richten sich selbstverständlich nach der Verabreichungsform.

Alternativ dazu entspricht es einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung, daß man die Komponenten in eine Mehrzahl von für die Entnahme zur Verabreichung geeignete Behältnisse einfüllt und die getrennt bereitgestellten Komponenten - als Anwender - unmittelbar vor der Verabreichung, beispielsweise unmittelbar vor der topischen Applikation, unter Bereitstellung der anwendungsfertigen Zubereitung vermischt.

Die letztgenannte, bevorzugte Ausführungsform kann beispielsweise darin bestehen, daß in geeigneten Behältnissen, beispielsweise in Beuteln, in getrennten Kompartimenten in einer Kammer das Enzym bzw. die Kombination von Enzymen zusammen mit geeigneten Zusatzstoffen bereitgestellt wird, beispielsweise mit einem oder mehreren Komplexbildnern, einem oder mehreren Aroma- oder Duftstoffen und/oder einem oder mehreren Emulgatoren, während in dem anderen Kompartiment Reinst-Wasser bereitgestellt wird. Der Anwender vermischt die Inhalte beider Kompartimente ("Doppelkammerbeutel") miteinander und appliziert die so zubereitete pharmazeutische oder kosmetische Zubereitung auf die befallenen Hautstellen.

In gleicher Weise ist es möglich, daß man pharmazeutische Zubereitungen unterschiedlicher Zusammensetzung bereitstellt, um den unterschiedlichen pharmakologischen Erfordernissen zu Beginn der Behandlung und nach ersten Behandlungserfolgen Rechnung zu tragen. So kann es beispielsweise von Vorteil sein, anfangs eine mehrere Enzyme in Kombination miteinander enthaltende pharmazeutische Zubereitung, gegebenenfalls mit sonstigen, oben genannten Zusatzstoffen, Trägern und/oder Hilfsstoffen, bereitzustellen, während man für die Fortsetzung der Behandlung pharmazeutische Zubereitungen gemäß der Erfindung bereitstellt, die nur noch ein Enzym oder gegebenenfalls auch eine andere Kombination von Enzymen enthalten als die für die Erstbehandlung vorgesehene pharmazeutische Zubereitung. In vorteilhafter Weise kann hierdurch konkreten Behandlungserfordernissen in Abhängigkeit von dem individuellen Krankheitsbild Rechnung getragen werden.

Kosmetische Zubereitungen können darüber hinaus in einer bevorzugten Ausführungsform in unterschiedlichen Zusammensetzungen bereitgestellt werden, die beispielsweise unterschiedlichen Hautgegebenheiten (z. B. trockene oder fette Haut), unterschiedlichen Hauttypen (z. B. robuste oder empfindliche Haut) oder unterschiedlichen Anwendungszwecken (z. B. Feuchtigkeitscreme, Nährcreme, Nachtcreme, Tagescreme) Rechnung tragen. Selbstverständlich müssen die Komponenten derartiger Zubereitungen - auch langfristig - mit den Enzymen und gegebenenfalls Komplexbildnern, sowie den anderen Komponenten, aber auch mit der menschlichen Haut verträglich sein.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen werden - gegebenenfalls auch in unterschiedlicher Zusammensetzung - entweder zur Behandlung von akuter Acne vulgaris und Hautunreinheiten sowie Hyperkeratosen verwendet oder können auch herangezogen werden, um gegen Acne vulgaris und Hautunreinheiten sowie Hyperkeratosen vorzubeugen bzw. die Haut entsprechend zu konditionieren.

In gleicher Weise sind die erfindungsgemäßen Zubereitungen auch für andere Zwecke verwendbar, beispielsweise für eine bakteriostatische bzw. bakterizide Behandlung der Hautoberfläche, wenn diese aus bestimmten Gründen indiziert sein sollte.

Kosmetische Zubereitungen gemäß der Erfindung können zur Pflege der Haut, zur Reinigung der Haut oder zum Feuchthalten der Haut verwendet werden. Ein weiterer Verwendungsbereich der erfindungsgemäßen kosmetischen Zubereitungen liegt im Bereich der sogenannten dekorativen Kosmetik: Erfindungsgemäße Zubereitungen können auch zur dekorativen Auftragung auf die Haut, beispielsweise als Puder oder Rouge, verwendet werden.

Die Erfindung wird nachfolgend unter Bezugnahme auf die Beispiele näher erläutert.

### Beispiel 1

Die bakterizide bzw. bakteriostatische Wirkung von pharmazeutischen Zubereitungen gemäß der Erfindung wurde wie folgt untersucht: Im Handel erhältliche Nährböden (Agar, Blutagar) wurden in üblichen Schalen bereitgestellt. Die gesamte Nährbodenoberfläche wurde mit Bakterien der folgenden Stämme bestrichen:

- Staphylococcus aureus,
- Staphylococcus epidermidis,
- Escherichia coli,
- Bacillus subtilis, und
- Klebsiella.

In die Nährböden wurden jeweils zwei Löcher gestanzt. In eines der Löcher wurde eine pharmazeutische Zubereitung aus 1 mg Lysozym und 1 Tropfen Aqua destillata gefüllt. In das zweite Loch wurde eine pharmazeutische Zubereitung aus 1 mg Lysozym, 1 mg EDTA und 1 Tropfen Aqua destillata gefüllt.

Die Nährböden wurden 24 Stunden bei 37 °C inkubiert.

Es zeigte sich in allen Fällen, daß sich um das ausgestanzte Loch, in das die aus Lysozym, EDTA und Wasser bestehende Zubereitung gefüllt worden war, ein deutlich größerer bakterienfreier Hof gebildet hatte als um das Loch, in das nur eine Zubereitung aus Lysozym und Wasser gefüllt worden war.

#### **Vergleichsbeispiel 1**

Ein Beispiel 1 entsprechender Versuchsaufbau, jedoch mit nur einem Loch, in das destilliertes Wasser gefüllt worden war, wurde bereitgestellt. Um das ausgestanzte Loch zeigte sich kein von Bakterien freier Hof im Agar.

#### **Beispiel 2**

Der Versuchsaufbau entsprach im wesentlichen dem Versuchsaufbau gemäß Beispiel 1. Es wurden jedoch nur Agar-Nährböden verwendet. Der eingesetzte Bakterienstamm war *Staphylococcus epidermidis*.

Die verwendeten Mengen der getesteten Enzyme waren in allen Fällen 1 mg.

In die ausgestanzten Löcher wurden folgende pharmazeutischen Zubereitungen gemäß der Erfindung eingefüllt:

- (a) Lysozym + Aqua dest. und Lysozym + EDTA + Aqua dest.

Die jeweils gebildeten Höfe standen in einem Flächenverhältnis von 1 : 2.

- (b) Papain + EDTA + Aqua dest. und Papain + Lysozym + EDTA + Aqua dest.

Die gebildeten bakterienfreien Höfe standen in einem Flächenverhältnis von 1 : 3.

- (c) Bromelain + EDTA + Aqua dest. und Bromelain + Lysozym + EDTA + Aqua dest.

Die gebildeten bakterienfreien Höfe standen in einem Flächenverhältnis von 1 : 3.

- (d) Papain + Bromelain + EDTA + Aqua dest. und Papain + Bromelain + Lysozym + EDTA + Aqua dest.

Die gebildeten bakterienfreien Höfe standen in einem Flächenverhältnis von 2 : 3.

### Vergleichsbeispiel 2

Es wurde eine Schale mit 2 Löchern gemäß dem Versuchsaufbau der Beispiele 1 und 2 verwendet. In eines der Löcher wurde nur Aqua dest. gefüllt. In das andere Loch wurde eine wäßrige EDTA-Lösung gefüllt. Um das erstgenannte Loch hatte sich nach der Inkubation kein bakterienfreier Hof gebildet. Um das zweitgenannte Loch hatte sich ein extrem schmaler, von dem ersten Loch kaum unterscheidbarer bakterienfreier Hof gebildet.

### Patentansprüche

1. Pharmazeutische oder kosmetische Zubereitung, die ein oder mehrere im pH-Wert-Bereich zwischen 4,0 und 8,5 wirkende(s) Enzym(e) aus der Gruppe Proteinasen, Lysozyme, Elastasen,  $\alpha$ -Lipasen und  $\alpha$ -Amylase sowie gegebenenfalls pharmazeutisch oder kosmetisch annehmbare Träger und Hilfsstoffe umfaßt.
2. Zubereitung nach Anspruch 1, worin das Enzym/die Enzyme aus der Gruppe der Proteinase gewählt ist/sind unter Trypsin Chymotrypsin, Bromelain, Papain und Ficin.
3. Zubereitung nach Anspruch 2, worin das Enzym/die Enzyme aus der Gruppe der Proteinase gewählt ist/sind unter Bromelain und Papain.
4. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin Lysozyme die Zellwände von Mikroorganismen auflösende Enzyme, bevorzugt Muramidase ("Lysozym"), umfassen.
5. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, die Pankreatin als enzymatisch wirksamen Bestandteil umfaßt.
6. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, die zusätzlich einen Komplexbildner umfaßt.



7. Zubereitung nach Anspruch 6, worin der Komplexbildner gewählt ist unter Ethylendi-  
amintetraessigsäure (EDTA) und ihren komplexbildend wirksamen Salzen, Citronensäure und  
ihren komplexbildend wirksamen Salzen, Ascorbinsäure und ihren komplexbildend  
wirksamen Salzen, Nitrilotriessigsäure (NTA) und ihren komplexbildend wirksamen Salzen  
und Kombinationen mehrerer derartiger Verbindungen.

8. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, die zusätzlich einen oder  
mehrere pharmazeutisch oder kosmetisch annehmbare Zusatzstoffe aus der Gruppe pH-  
Puffer, Emulgatoren, Stabilisatoren, Konservierungsmittel und auf die Verabreichungs- oder  
Anwendungsform abgestimmte Träger und Hilfsstoffe umfassen.

9. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, die

- 0,1 bis 33,3 Gew.-% eines oder mehrerer Enzyme;
- 0 bis 4 Gew.-% eines oder mehrerer Komplexbildner;
- und zum Rest pharmazeutisch oder kosmetisch annehmbare Zusatzstoffe, Träger  
und/oder Hilfsstoffe umfaßt.

10. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, die eine Enzymkom-  
bination aus Bromelain, Papain und Lysozym umfaßt.

11. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 in Form einer Creme,  
einer Emulsion, einer Salbe, eines Gels, einer Lösung, einer Lotion, eines Puders, eines  
Sprays oder eines Aerosols.

12. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen oder kosmetischen Zubereitung nach  
einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11, worin man gegebenenfalls in einer Mehrzahl  
von Behältnissen bereitgestellte(s) Enzym(e) und gegebenenfalls pharmazeutisch oder  
kosmetisch annehmbare Zusatzstoffe, Träger und/oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls ein für  
die gewünschte Applikationsform geeignetes pharmazeutisch oder kosmetisch annehmbares

Lösemittel miteinander innig unter Bereitstellung der anwendungsfertigen Zubereitung vermischt.

13. Verfahren nach Anspruch 12, worin man die Komponenten in industriellem Maßstab vermischt und in für die Verabreichung bzw. Entnahme zur Verabreichung geeignete Abgabe-Behältnisse einfüllt.

14. Verfahren nach Anspruch 12, worin man die Komponenten in für die Entnahme zur Verabreichung geeignete Behältnisse einfüllt und die getrennt bereitgestellten Komponenten unmittelbar vor der Verabreichung unter Bereitstellung der anwendungsfertigen Zubereitung vermischt.

15. Verwendung einer Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11 zur Behandlung von Acne vulgaris.

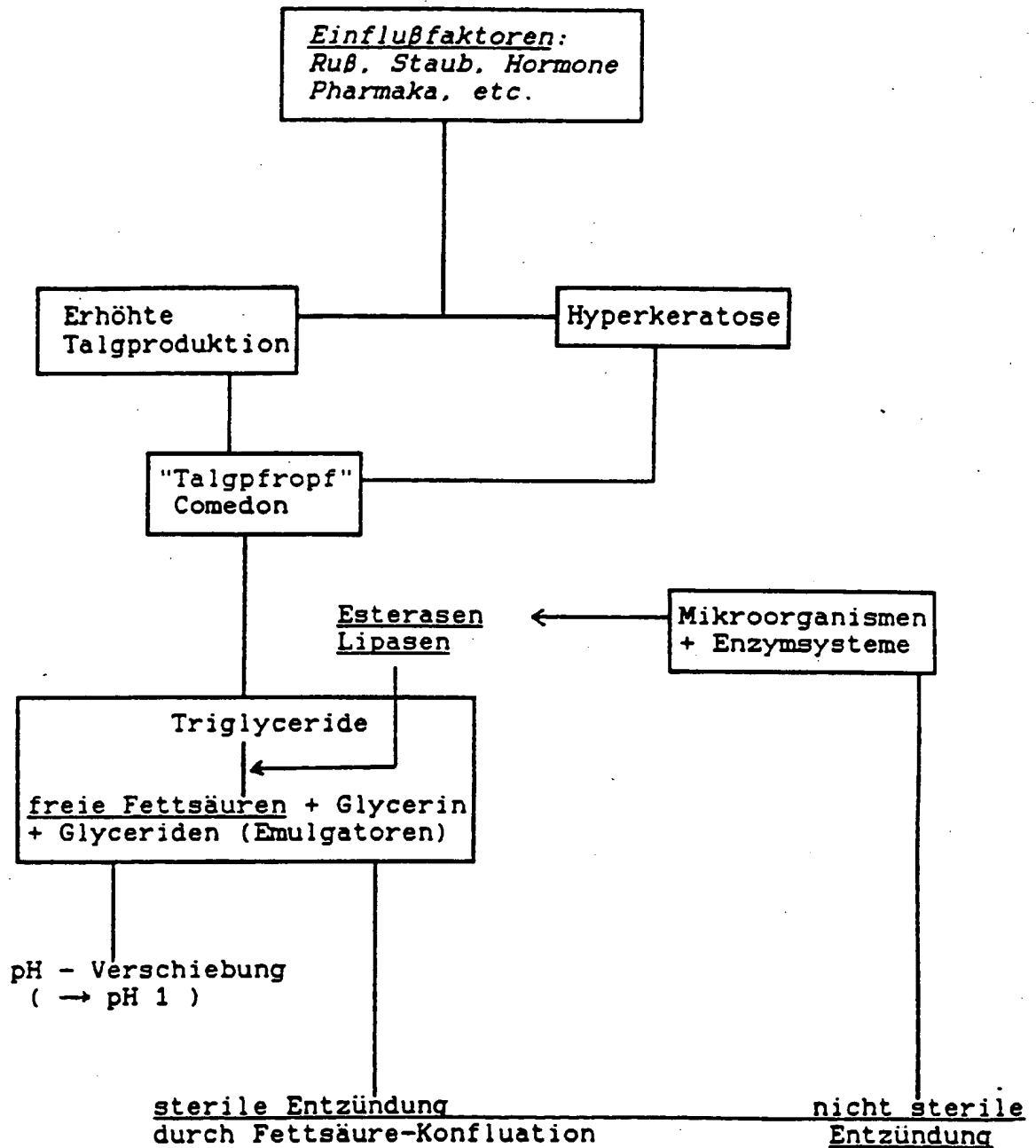
16. Verwendung einer Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11 zur Vorbeugung gegen Acne vulgaris.

17. Verwendung einer Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11 zur Pflege der Haut.

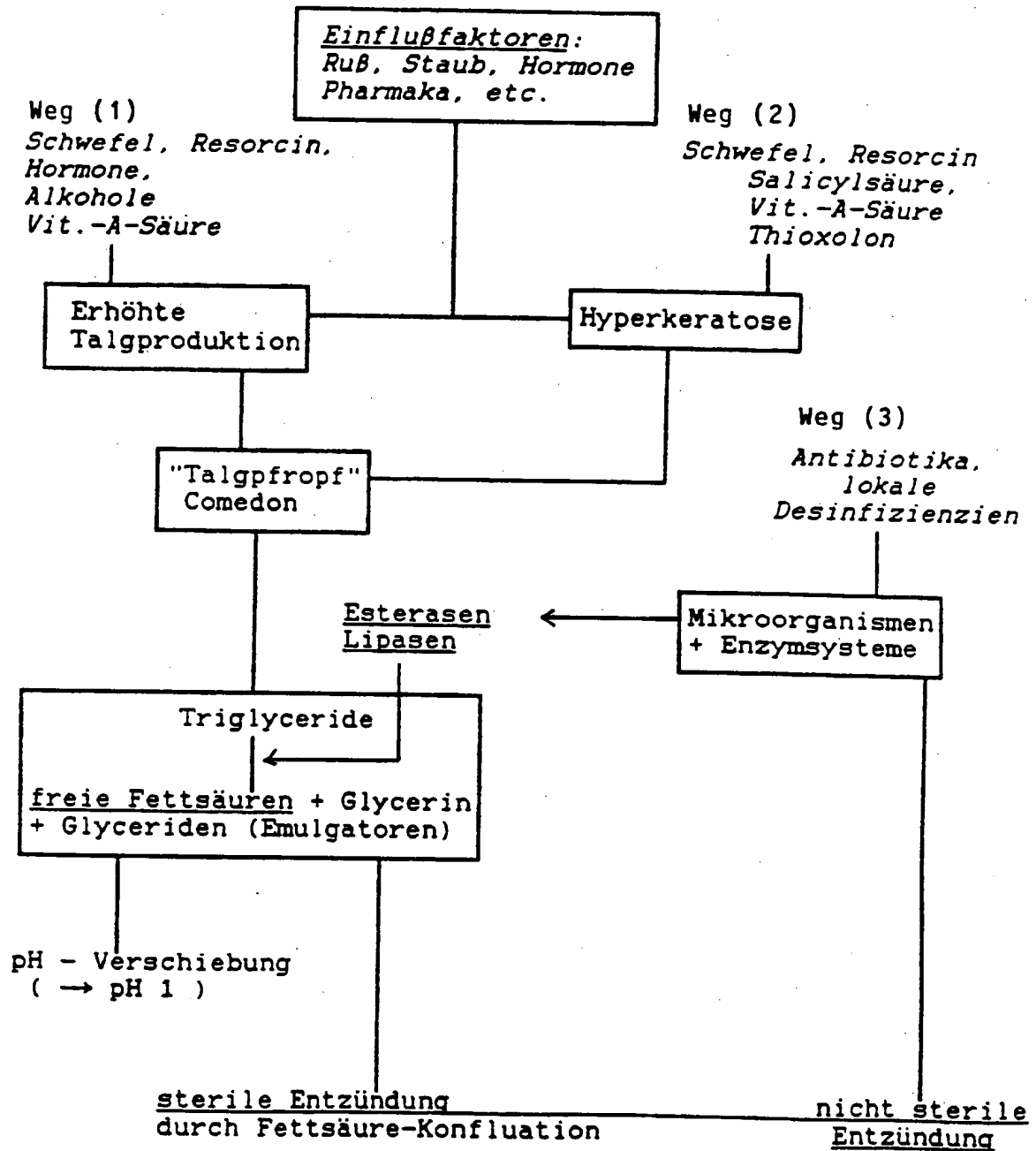
18. Verwendung einer Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11 zur Reinigung der Haut.

19. Verwendung einer Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11 zur dekorativen Auftragung auf die Haut.

1/2

Figur 1

2 / 2

Figur 2

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No

PCT/DE 94/00208

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 5 A61K37/54 A61K37/62 A61K7/48 //(A61K37/54,31:19,31:195)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 5 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STN INTERNATIONAL, KARLSRUHE FILE CA, CHEMICAL ABSTRACTS. AN=116(16):158965s. L. PATONAY, 'Enzymic skin cleanser, useful for treatment of acne vulgaris'. see abstract & HU,A,57 608 (L. PATONAY) 23 December 1991 ---	1-19
X	FR,A,1 579 878 (SPOFA) 29 August 1969 see the whole document ---	1-19
X	DE,A,21 26 204 (LYSOZYME PRODUCTS, INC.) 9 December 1971 see page 8-16; claims ---	1-19
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 June 1994

Date of mailing of the international search report

05. 07 94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Orviz Diaz, P

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No

PCT/DE 94/00208

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US,A,4 355 022 (D.P. RABUSSAY) 19 October 1982 see the whole document, in particular the abstract ---	1-14
X	WO,A,88 00043 (DEN MAT CORPORATION) 14 January 1988 see claims ---	1-14
X	WO,A,90 08555 (IMMUNOLYTICS, INC.) 9 August 1990 see claims ---	1-14
X	DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 92-189220 [23] & JP,A,4 124 141 (T. TSUJI) 24 April 1992 see abstract ---	1-19
X	DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 90-266193 [35] & JP,A,2 188 531 (R. KOSAKA) 24 July 1990 see abstract ---	1-19
X	DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 89-375630 [51] & JP,A,1 283 206 (T. SHIRAISHI) 14 November 1989 see abstract ---	1-19
X	ROTE LISTE. BUNDESVERBAND DER PHARMAZEUTISCHEN INDUSTRIE E.V., EDITIO CANTOR, AULENDORF, 1992. see "Wobe-Mugos E", Salbe ---	1-3,8, 11-14
X	ROTE LISTE. BUNDESVERBAND DER PHARMAZEUTISCHEN INDUSTRIE E.V., EDITIO CANTOR, AULENDORF, 1992. see "Wobenzym N Salbe" ---	1-3,8, 11-14
X	ROTE LISTE. BUNDESVERBAND DER PHARMAZEUTISCHEN INDUSTRIE E.V., EDITIO CANTOR, AULENDORF, 1992. see "Mulsal N" ---	1-3,8, 12-14
X	ROTE LISTE. BUNDESVERBAND DER PHARMAZEUTISCHEN INDUSTRIE E.V., EDITIO CANTOR, AULENDORF, 1992. see "Enzym-Tyrosolvetten" -----	1-4,8, 12,14

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE 94/00208

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Remark : Although claims 15-19 relate to a method for treatment of the human or animal body (rule 39.1 iv of PCT), the search has been carried out. It was founded on the stated effects of the preparations.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern: al Application No

PCT/DE 94/00208

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
HU-A-57608		NONE	
FR-A-1579878	29-08-69	BE-A- 720609 CH-A- 547095 DE-A- 1792508	17-02-69 29-03-74 20-04-72
DE-A-2126204	09-12-71	FR-A- 2100687	24-03-72
US-A-4355022	19-10-82	NONE	
WO-A-8800043	14-01-88	AU-B- 599130 AU-A- 7704687 DE-D- 3788651 DE-T- 3788651 EP-A- 0319532 JP-T- 1503142 US-A- 4986981	12-07-90 29-01-88 10-02-94 23-06-94 14-06-89 26-10-89 22-01-91
WO-A-9008555	09-08-90	AU-A- 5045690 EP-A- 0456724 JP-T- 4503071 US-A- 5116615	24-08-90 21-11-91 04-06-92 26-05-92



## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 5 A61K37/54 A61K37/62 A61K7/48 //(A61K37/54, 31:19, 31:195)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 5 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	STN INTERNATIONAL, KARLSRUHE FILE CA, CHEMICAL ABSTRACTS. AN=116(16):158965s. L. PATONAY, 'Enzymic skin cleanser, useful for treatment of acne vulgaris'. siehe Zusammenfassung & HU,A,57 608 (L. PATONAY) 23. Dezember 1991 ---	1-19
X	FR,A,1 579 878 (SPOFA) 29. August 1969 siehe das ganze Dokument ---	1-19
X	DE,A,21 26 204 (LYSOZYME PRODUCTS, INC.) 9. Dezember 1971 siehe Seite 8-16; Ansprüche ---	1-19
	---	

-/--

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

29. Juni 1994

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

05.07.94

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Orviz Diaz, P

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US,A,4 355 022 (D.P. RABUSSAY) 19. Oktober 1982 siehe das ganze Dokument, insbesondere die Zusammenfassung ---	1-14
X	WO,A,88 00043 (DEN MAT CORPORATION) 14. Januar 1988 siehe Ansprüche ---	1-14
X	WO,A,90 08555 (IMMUNOLYTICS, INC.) 9. August 1990 siehe Ansprüche ---	1-14
X	DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 92-189220 [23] & JP,A,4 124 141 (T. TSUJI) 24. April 1992 siehe Zusammenfassung ---	1-19
X	DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 90-266193 [35] & JP,A,2 188 531 (R. KOSAKA) 24. Juli 1990 siehe Zusammenfassung ---	1-19
X	DATABASE WPI Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 89-375630 [51] & JP,A,1 283 206 (T. SHIRAISHI) 14. November 1989 siehe Zusammenfassung ---	1-19
X	ROTE LISTE. BUNDESVERBAND DER PHARMAZEUTISCHEN INDUSTRIE E.V., EDITIO CANTOR, AULENDORF, 1992. siehe "Wobe-Mugos E", Salbe ---	1-3,8, 11-14
X	ROTE LISTE. BUNDESVERBAND DER PHARMAZEUTISCHEN INDUSTRIE E.V., EDITIO CANTOR, AULENDORF, 1992. siehe "Wobenzym N Salbe" ---	1-3,8, 11-14
X	ROTE LISTE. BUNDESVERBAND DER PHARMAZEUTISCHEN INDUSTRIE E.V., EDITIO CANTOR, AULENDORF, 1992. siehe "Mulsal N" ---	1-3,8, 12-14
X	ROTE LISTE. BUNDESVERBAND DER PHARMAZEUTISCHEN INDUSTRIE E.V., EDITIO CANTOR, AULENDORF, 1992. siehe "Enzym-Tyrosolvetten" -----	1-4,8, 12,14

**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.  
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
**Bemerkung: Obwohl Ansprüche 15-19 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen (Regel 39.11vPCT), wurde die Recherche durchgeführt. Sie gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Zubereitungen.**
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern: ales Aktenzeichen

PCT/DE 94/00208

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
HU-A-57608		KEINE	
FR-A-1579878	29-08-69	BE-A- 720609	17-02-69
		CH-A- 547095	29-03-74
		DE-A- 1792508	20-04-72
DE-A-2126204	09-12-71	FR-A- 2100687	24-03-72
US-A-4355022	19-10-82	KEINE	
WO-A-8800043	14-01-88	AU-B- 599130	12-07-90
		AU-A- 7704687	29-01-88
		DE-D- 3788651	10-02-94
		DE-T- 3788651	23-06-94
		EP-A- 0319532	14-06-89
		JP-T- 1503142	26-10-89
		US-A- 4986981	22-01-91
WO-A-9008555	09-08-90	AU-A- 5045690	24-08-90
		EP-A- 0456724	21-11-91
		JP-T- 4503071	04-06-92
		US-A- 5116615	26-05-92